



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

**FACULTAD DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA**

**Titulación:  
Grado en Enfermería**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Tipo de trabajo:  
Revisión Bibliográfica Sistemática**

**TÍTULO:  
Relación de la vitamina B12 y deterioro cognitivo en personas mayores**

**Estudiante:  
Noelia González Polo**

**Tutor:  
Susana González Manzano**

**Salamanca, mayo 2021**

*A mi madre, mi padre y mi hermano,  
por haberme acompañado a lo largo de esta etapa.*

*A Susana González,  
Por ayudarme, por confiar en mi trabajo,  
y por transmitirme siempre la pasión por lo que hace.*

## ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
2.1. FUNCIÓN COGNITIVA EN PERSONAS MAYORES.....	2
2.1.1. Prevalencia de problemas cognitivos o demencia.....	2
2.1.2. Métodos para valorar deterioro cognitivo .....	4
2.2. NUTRICIÓN EQUILIBRADA EN PERSONAS MAYORES.....	5
2.2.1. Déficits más frecuentes de nutrientes en personas mayores.....	7
2.2.2. Prevalencia del déficit de vitamina B12.....	8
2.2.3. Factores fisiológicos y nutricionales que afectan a la concentración de vitamina B12. Ingesta recomendada.....	8
2.2.4. Tratamientos con vitamina B12 (oral, iv).....	9
2.3. ALIMENTACIÓN Y ENFERMEDAD NEUROLÓGICA.....	9
2.4. METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA.....	10
2.4.1. Hiperhomocisteinemias por deficiencias nutricionales.....	11
3. OBJETIVOS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
3.1. OBJETIVOS.....	11
3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	11
3.3. PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS.....	12
4. RESULTADOS.....	13
4.1. ASOCIACIÓN ENTRE EL ESTATUS DE VITAMINA B12 Y LA FUNCIÓN COGNITIVA.....	13
4.1.1. Población mayor con función cognitiva normal.....	13
4.1.2. Pacientes con enfermedad de Parkinson.....	14
4.2. RELACIÓN ENTRE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA B12 Y EL DETERIORO COGNITIVO O LA DEMENCIA.....	15
4.2.1. Población adulta con función cognitiva normal.....	15
4.2.2. Pacientes con patologías.....	16
4.2.3. Pacientes que padecen un DCL.....	17
4.2.4. Pacientes con niveles normales de ácido fólico, vitamina B12 y homocisteína.....	18
4.2.5. Pacientes con deficiencia de vitamina B12.....	18
4.2.6. Pacientes con niveles elevados de homocisteína sérica.....	19

5. CONCLUSIÓN.....	20
6. BIBLIOGRAFÍA.....	23
7. ANEXOS.....	28

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS:

DC: deterioro cognitivo

DCL: deterioro cognitivo leve

AVD: actividades de la vida diaria

AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria

FI: factor intrínseco

SNC: Sistema Nervioso Central

EA: enfermedad de Alzheimer

MMSE: Mini Mental test de Folstein

DME: escala de detección del malestar emocional

IC: intervalo de confianza

DM: diferencia de medias

PDCN: pacientes con Enfermedad de Párkinson con función cognitiva normal

PDCI: pacientes con Enfermedad de Párkinson con deterioro cognitivo

## 1. RESUMEN

Los déficits nutricionales son muy frecuentes en personas mayores, al igual que hay una prevalencia en este grupo de población de un deterioro en la función cognitiva.

Determinar la existencia de relación entre el deterioro cognitivo y el estatus de vitamina B12 en el organismo adquiere gran importancia a la hora de comprobar si es posible reducir la prevalencia de este déficit cognitivo mediante la suplementación con esta vitamina en personas de edad avanzada.

Por tanto, se ha hecho una revisión sistemática con el fin de determinar la relación existente entre la función cognitiva de las personas mayores y el estatus de vitamina B12, así como evaluar el efecto de la suplementación con la vitamina B12 en estos pacientes como tratamiento para el retraso del deterioro cognitivo. Por otro lado, también se establece como objetivo evaluar la relación entre estos suplementos de vitamina B12 con los niveles séricos de homocisteína.

Tras la realización de la revisión, se concluye que los resultados tras la suplementación con vitamina B12 son diferentes en función de si el paciente tiene un estado cognitivo normal o si posee algún tipo de deterioro cognitivo, así como también se han visto diferencias en los resultados tras la suplementación entre los pacientes con niveles adecuados de vitamina B12 y homocisteína en comparación con aquellos con deficiencias en la vitamina B12 y las altas concentraciones de homocisteína.

**Palabras clave:** vitamina B12, *deterioro cognitivo, demencia, Enfermedad de Alzheimer, homocisteína*

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1. Función cognitiva en personas mayores**

La cognición constituye la capacidad de una persona de planificar, realizar tareas, atender, reconocer, pensar en abstracto, comprender, concentrarse, aprender información nueva y recordar lo ya aprendido, expresarse, razonar, juzgar y planificar.

Un correcto funcionamiento cognitivo es fundamental para lograr la autonomía de una persona, sumándole también un buen estado anímico, físico y socioambiental (1).

Esta función cognitiva se va a ver afectada a medida que envejecemos. El envejecimiento es un proceso lento, universal, complejo, continuo y heterogéneo en el cual se va a producir un deterioro gradual de las capacidades funcionales y una pérdida de la capacidad homeostática de las personas, lo cual va a hacer que estas sean susceptibles y más vulnerables a un gran número de alteraciones patológicas.

Existe una notable variabilidad en la velocidad y la cantidad del envejecimiento, tanto inter como intraindividual, debido a que es el resultado de una interacción entre la genética de la persona y el medio ambiente, además de factores estocásticos (2).

Cuando un individuo envejece, también lo hace su cerebro, y es lo que se denomina envejecimiento cerebral. Este es un proceso que se manifiesta (en un anciano sano) como una disminución de la función del área cognitiva acompañada de un enlentecimiento de la función psicomotora, sin que interfiera en la capacidad de realizar las AVD (actividades de la vida diaria).

Se aprecia dificultad para el aprendizaje, la capacidad de atención y la recuperación de información a corto plazo (disminuye la memoria inmediata). También disminuye la capacidad de realizar varias actividades mentales al mismo tiempo y se afecta la capacidad visual-espacial (1).

#### **2.1.1. Prevalencia de problemas cognitivos o demencia**

El concepto “deterioro cognitivo” se define como una alteración parcial o total de las funciones intelectuales (como son la memoria, el juicio, la orientación, etc), que evoluciona a lo largo de la vida y va a suponer un problema para la salud pública y un reto para los sanitarios y los servicios sociales. Podemos clasificar este síndrome, en función de su intensidad, en leve (DCL), moderado y grave (demencia). Por otro lado, en función del momento de aparición puede ser congénito o adquirido (3).

El DCL (deterioro cognitivo leve) es un punto intermedio en la función cognitiva que se sitúa entre los cambios producidos por la edad y los que cumplen los criterios de demencia, sin que interfieran de forma significativa en las AVD. Es un declive cognitivo objetivable, persistente y mayor al que se esperaría para la edad de la persona y su nivel de educación, pero que no alcanza la intensidad de una demencia (4). La mayoría de los ancianos que sufren deterioro cognitivo no padecen una demencia, sino una alteración cognitiva más o menos leve, que es más frecuente en los mayores de 75-80 años. El DCL en los ancianos es muy prevalente, afectando a una cuarta o quinta parte de ellos (5). Al ser el frecuente inicio de una demencia, su diagnóstico precoz tiene gran importancia a nivel sanitario, y también porque conlleva a un significativo aumento de la mortalidad (6, 7). Esto toma mayor importancia en los ancianos institucionalizados, ya que en estos la prevalencia de DCL está entre el 38,7% y el 44% de la población (8,9). Algunos estudios indican que entre un 15 y un 41% de los pacientes con DCL evolucionan a una demencia en un seguimiento de un año (10). Un estudio realizado con seguimiento de 4 años muestra que el grado de progresión anual de DCL a demencia es del 11% (11). Los resultados varían dependiendo de la edad del grupo estudiado, de forma que en un estudio de 8 años de duración con pacientes entre 62 y 64 años se pudo observar una progresión hacia demencia en el 45% de los casos (12).

En un estudio longitudinal llevado a cabo en Leipzig en pacientes mayores de 65 años la tasa global de DCL fue del 7,6%, y se observó una significativa asociación del desarrollo de este problema con la edad de los pacientes, sus quejas de pérdida de memoria, antecedentes de un menor rendimiento cognitivo y la dificultad para llevar a cabo las AIVD (13). La prevalencia de DCL en personas de entre 65 y 69 años descrita en el estudio DERIVA es del 11,6% (4,0 – 19,1%), y esta aumenta a un 22,9% (11,0 – 34,8%) en los mayores de 85 años (14). Por último, un metaanálisis de 9 estudios españoles sobre los tipos de demencia muestra que la prevalencia de DCL en pacientes mayores de 70 años se encuentra entre el 3,2 y el 12,3%, es mayor en mujeres y va aumentando con la edad (15). La evolución del trastorno cognitivo va a depender de la entidad nosológica que lo esté provocando. Tras un diagnóstico de DCL, entre un 8 y un 15% evolucionan cada año a una demencia (16, 17). Aunque por otra parte hay que indicar que más de la mitad de los casos revierten a un estado normal, aunque algunos autores asocian la recuperación únicamente a un 20% (18).



Entre los factores de riesgo del DC, podemos destacar la edad, un bajo nivel cultural, el deterioro de la vida social, diversos factores genéticos, un riesgo vascular elevado, algunos trastornos endocrinos y metabólicos y enfermedades infecciosas (19).

Es de gran importancia detectar el DC de forma temprana, ya que cada vez existen más pruebas de los beneficios que tiene un tratamiento precoz, que puede influir en la detección o enlentecimiento de la demencia (20).

### **2.1.2. Métodos para valorar deterioro cognitivo**

Para evaluar el estado cognitivo de un adulto mayor se debe realizar una historia clínica cuidadosa que esté dirigida a orientarnos sobre el diagnóstico y la posible causa. Hay diferentes métodos para evaluarlo (21). Para detectar el DC, se lleva a cabo una exploración del estado de la memoria, la orientación, el lenguaje y la capacidad de comunicarse. Para ello contamos con un gran número de pruebas, como el test Mini-Cog, que consiste en el dibujo del reloj y la repetición y el recuerdo de 3 palabras. Es un test corto que permite, de forma rápida, una primera aproximación diagnóstica, y cuenta con una sensibilidad del 99% y una especificidad del 96% para la demencia moderada (22).

Desde que salió a la luz el mini examen del estado mental (también llamado método de Folstein) en 1975, este se ha convertido en una herramienta muy frecuente, ya que además de aportar información sobre la presencia de demencia, también va a evaluar las funciones mentales superiores de la persona. Esta prueba de Folstein es una herramienta muy útil para los médicos y enfermeros de atención primaria (quienes son el primer contacto del anciano), y permite el diagnóstico precoz para recurrir a la utilización de fármacos efectivos para etapas tempranas (21). Este examen Mini-Mental se ha modificado (3MS) y muestra una sensibilidad del 88%, una especificidad del 90% y un valor predictivo positivo del 29% y negativo del 99%, por lo que se considera que es un razonable instrumento de investigación (23). Sin embargo, esta prueba no es suficiente para llevar a cabo el diagnóstico de una demencia, ya que existen varios parámetros que pueden afectar los resultados (nivel social y de educación, la edad, presencia de trastornos psicológicos, última actividad profesional ejercida). Además, debido a que el mini examen es una prueba verbal, es difícil de interpretar en sujetos que no manejan la lengua utilizada. Por otro lado, si el individuo posee una formación y una actividad intelectual excelentes, la nota puede ser

sobrevaluada ante un déficit, y al contrario, si tiene un nivel bajo de educación, depresión, problemas delirantes o confusión, puede ser sobreestimada.

Esta prueba también se utiliza para evaluar la eficacia terapéutica y la evolución de los problemas cognitivos (24).

Otras pruebas constan de complejas exploraciones y entrevistas con las que buscan llegar al diagnóstico y al problema subyacente. Una de estas es el AQ (Alzheimer's Questionnaire), la cual explora síntomas clínicos que tienen un alto valor predictivo para detectar el Alzheimer. Tiene una sensibilidad del 86,9% y una especificidad del 94% para el DCL, aunque puede dar más falsos negativos en personas con un nivel de educación alto o medio que en las que tienen un nivel bajo (25, 26).

## **2.2. Nutrición equilibrada en personas mayores**

La alimentación es un proceso mediante el cual introducimos los nutrientes contenidos en los distintos alimentos. Este proceso es voluntario y educable, al contrario que la nutrición, la cual es involuntaria y no se puede modificar voluntariamente. Esta última consiste en la transformación por parte del organismo de los nutrientes que aportan los alimentos en energía (27). El envejecimiento individual va a determinar ciertos cambios en el organismo que afectarán a la nutrición y a los diferentes órganos y sistemas comprometidos con ella (sobre todo el aparato digestivo). Recíprocamente, la forma en la que un anciano se ha alimentado a lo largo de su vida va a influir en su manera de envejecer, y hay que tener en cuenta que los requerimientos nutricionales en personas con edad avanzada no son los mismos que en edades jóvenes (28).

Una dieta variada, saludable, equilibrada y moderada va a aportar la cantidad de energía necesaria para realizar las actividades diarias y va a ayudar a mantener un peso estable, manteniéndose un equilibrio entre la ingesta de energía y el gasto energético. El mejor prototipo de este tipo de dieta es la “dieta mediterránea”, la cual consiste en un consumo elevado de frutas y verduras, aceite de oliva, pescado azul, legumbres y frutos secos. Una dieta saludable debe incluir alimentos de todos los grupos, sin abusar ni excluir ninguno de ellos. Para que una dieta en los mayores sea considerada “equilibrada” ha de responder a las siguientes características esenciales, en cuanto a cantidad y calidad. La cantidad debe ser aquella que aporte un valor energético igual a sus necesidades, se estima que es alrededor de 1750 a 2500 kcal/día, lo que equivale a unas 30-35 kcal/kg de peso/día. En cuanto a la calidad, el aporte de energía de los

principales macronutrientes es el siguiente: el 50-60% corresponderá a los hidratos de carbono, el 15% a las proteínas y el 20-30% a las grasas. La dieta debe contar con un adecuado contenido en fibra (de 20 a 35g) y líquidos (la cantidad de agua será en torno a 1ml/kcal ingerida, o de 30-35 ml/kg de peso/día) (27).

En cuanto a los micronutrientes, es importante que la cantidad aportada cubra las ingestas recomendadas para este grupo de población (ver Anexo, tabla 1), y esto se consigue si el anciano lleva a cabo una dieta variada y rica en alimentos frescos. No está recomendada la administración de suplementos de forma indiscriminada, pero a veces resulta obligado en algunos casos concretos (28).

La dieta ha de contener una gran variedad de frutas, verduras y leguminosas, debido al alto aporte en fibra, minerales y vitaminas (antioxidantes). Deben consumir al menos 3 raciones de lácteos al día (siendo recomendable una cuarta en la mujer), 3 o 4 huevos por semana y más cantidad de pescado que de carne. Es importante que moderen el consumo de dulces, azúcar (menos del 10%) y sal (menos de 6 g/día), pero nunca serán excluidos completamente de la dieta. En cuanto a los embutidos el máximo está en 1-2 días a la semana. El consumo de lácteos en personas mayores es de gran importancia.

Actualmente disponemos de métodos que nos ayudan a explicar a los pacientes de un modo comprensible y gráfico cómo llevar a cabo una dieta equilibrada, adecuada y variada, según las recomendaciones establecidas para cada alimento. Lo más usado son las pirámides, y su distribución es la siguiente: se colocan en la base los alimentos de mayor consumo, a medida que vamos ascendiendo encontramos alimentos de uso esporádico, y en el vértice están los de uso excepcional (ver Anexo, figura 5). Además de las pirámides disponemos de otras gráficas, como la “Rueda de los Alimentos”, elaborada en 2007 por la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación, y como su nombre indica, consta de una rueda donde se representan los alimentos con distintos colores (escala cromática) dependiendo de la frecuencia con la que deben ser usados. Se confecciona seleccionando uno o dos alimentos de cada grupo y diseñando un menú (ver Anexo, figura 6). Por otro lado, también se puede elaborar un menú mediante tablas en las que vienen plasmadas de forma cuantitativa las raciones para cada grupo de alimentos, además de la frecuencia con la que deben ser consumidos diariamente, semanalmente o por quincenas (ver Anexo, tablas 2 y 3). En ellas se tiene en cuenta que esta combinación de alimentos conduce a una dieta

equilibrada, variada y saludable (cuyo prototipo es la ya mencionada dieta mediterránea) (27).

### **2.2.1. Déficits más frecuentes de nutrientes en personas mayores**

Es bastante común que en personas ancianas exista una desnutrición calórico-proteica, y esta constituye un problema importante a nivel clínico. Es más frecuente el déficit de micronutrientes que de macronutrientes, y especialmente va a estar en el calcio, el ácido fólico, las vitaminas del complejo B, el hierro, cinc y magnesio, llegando en muchos casos incluso a alcanzar porcentajes superiores al 50% de deficiencia respecto a las ingestas recomendadas para estos nutrientes. La realidad es que se presta muy poca atención a esta situación en la práctica médica diaria. Además, la desnutrición es difícil de evaluar, por lo que muchas veces pasa desapercibida y se subestima su frecuencia. Una dieta normal va a aportar la cantidad suficiente de micronutrientes, pero es necesario vigilar que el consumo habitual de cada alimento sea el adecuado, por si estuviese indicado incluir un suplemento necesario.

El nutriente que encontramos con mayor frecuencia en situación de déficit es la vitamina D, y esto adquiere gran importancia además de por la alta prevalencia, por su transcendencia clínica (29). Es esencial mantenerla en un buen nivel por su papel fundamental en la prevención de osteoporosis. En los últimos años, se ha evidenciado que en la mayoría de los ancianos existen niveles bajos de esta vitamina. Las recomendaciones son de 15 µg/día. Junto a la vitamina D destacamos el calcio como otro micronutriente que se encuentra en déficit en gran parte de la población anciana (28).

Por otro lado, hay enfermedades y problemas de salud que se ha visto que son causados por un aporte deficiente de determinados nutrientes, y algunos ejemplos de esto son la aparición de demencia causada por un déficit de niacina (Meyer) y muchos síndromes depresivos ocultos tras deficiencias de vitamina B12, folatos y homocisteína (30).

En los mayores, el enlentecimiento del vaciamiento gástrico y la secreción escasa de ácido clorhídrico y pepsina va a provocar un déficit de vitamina B12, folato, calcio, hierro y cinc, debido a una disminución de su absorción y disponibilidad (28). En las personas ancianas se va a producir una disminución en la tolerancia a la lactosa y a la glucosa. Los niveles bajos de lactasa más que de la edad van a depender del entorno geográfico, cultural y étnico, pero aún así la prevalencia es muy elevada en este grupo

de población. Es menos común en países con un consumo alto de lácteos, pero en Asia, África y América es muy frecuente (29).

### **2.2.2. Prevalencia del déficit de vitamina B12**

Respecto a la prevalencia del déficit de vitamina B12, se estima que más de un 12% de la población anciana lo padece. En la población general las cifras varían desde un 3 hasta un 40%.

En relación con la clínica de esta afectación, las manifestaciones pueden ser muy sutiles y pasar inadvertidas, pero cuando hay síntomas, estos suelen ser alteraciones digestivas, neurológicas y sintomatología anémica.

Resulta necesario elaborar recomendaciones sobre el cribado y detección activa del déficit de vitamina B12, disponer de pruebas diagnósticas más sensibles y realizar estudios con distintas pautas posológicas orales que sean acordes a la situación de cada paciente (30).

### **2.2.3. Factores fisiológicos y nutricionales que afectan a la concentración de vitamina B12. Ingesta recomendada**

El déficit de vitamina B12 es un problema muy frecuente en ancianos, originado por diversas causas como la gastritis atrófica, la gastrectomía o ciertos medicamentos. El organismo humano no es capaz de sintetizarla, por lo que debe obtenerla de la dieta (principalmente de alimentos de origen animal). Su absorción se lleva a cabo en el íleon distal, después de atravesar el intestino delgado unida al FI (factor intrínseco), una proteína que se sintetiza en las células parietales del fundus gástrico.

No existe evidencia de que se produzcan cambios en el metabolismo de la vitamina B12 en las personas ancianas, y tampoco de que su absorción en la forma cristalina se altere con la edad. Sin embargo, es frecuente que ciertas afecciones presentes en muchas personas de edad avanzada, como la gastritis atrófica, o ciertos medicamentos dificulten la absorción de esta vitamina de los alimentos, motivo por el cual los requerimientos en la población joven son de 2 µg/día y en ancianos se incrementa hasta 2,5 µg (29).

Se puede producir una malabsorción en ancianos con gastritis atrófica, la cual afecta a un porcentaje elevado de esta población. Los mayores tendrán problemas para absorber la vitamina, en primer lugar porque debido a una deficiencia de pepsina se va a liberar

poca cantidad de vitamina de las proteínas de los alimentos, y en segundo lugar porque habrá una mayor proliferación bacteriana en el estómago e intestino delgado causada por una hipoclorhidria. Estas bacterias van a captar las pequeñas cantidades de vitamina B12 que se liberan e impedirán su absorción. Un déficit de esta vitamina va a producir una alta concentración de homocisteína en el plasma, lo que conlleva a un riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, disfunción cerebral y daños neurológicos (31). Otro factor que puede afectar a la concentración de vitamina B12 en el anciano es la medicación. La metformina puede causar una malabsorción de la vitamina (28).

#### **2.2.4. Tratamientos con vitamina B12 (oral, IV)**

Los pacientes a los que se les administre vitamina B12 para prevenir o corregir una deficiencia se les suele tener que tratar de por vida, y la manera tradicional siempre ha sido vía intramuscular (mediante inyección), con una pauta de 1000 µg/día durante una semana, seguido de una inyección a la semana durante 4 semanas, y después mensuales. Sin embargo, existen abundantes evidencias de que el tratamiento de vitamina B12 se puede llevar a cabo de forma eficaz mediante la vía oral. A través de suplementos orales (con una dosis de 1-2 mg/día) es posible alcanzar una cantidad suficiente de vitamina que asegure los valores y el relleno del almacén tisular mediante absorción pasiva intestinal. Este tratamiento vía oral consigue evitar las complicaciones derivadas de las inyecciones y las contraindicaciones relativas que estas tienen (como la anticoagulación), además de suponer un coste menor. A pesar de todo esto, actualmente en España la vitamina B12 se comercializa únicamente en forma de inyectables y la utilidad del tratamiento oral sigue sin ser conocido ni aplicado. Por este motivo se debe considerar llevar a cabo un cambio de los pacientes tratados por vía intramuscular que estén estables a tratamiento oral (30).

### **2.3. Alimentación y enfermedad neurológica**

En cuanto a mantener y prevenir alteraciones del SNC (Sistema Nervioso Central), se conoce que un déficit en el aporte de glucosa y una carencia de micronutrientes (concretamente del complejo B) pueden causar deterioros progresivos. Por ejemplo, en muchos síndromes depresivos se encuentran ocultas deficiencias de homocisteína, vitamina B12 y folato (28).

La demencia, como se ha comentado anteriormente, es una enfermedad multifactorial de origen genético y ambiental. Entre estos factores ambientales destacamos la vitamina B12 y el folato como indicadores de prácticas preventivas. Las concentraciones bajas de vitamina B12 y folato son el principal determinante del aumento de los niveles de HCY (homocisteína), motivo por el cual se propuso la existencia de asociación entre la HCY total en sangre y las concentraciones de vitamina B12 con un déficit cognitivo. La hiperhomocisteinemia ha sido relacionada con la demencia como un factor de riesgo independiente, porque altos niveles de HCY pueden actuar contra las células endoteliales y neurales a través del estrés oxidativo. Diversas enfermedades como son la demencia vascular, la enfermedad de Alzheimer (EA) o el deterioro cognitivo, se asocian con altas concentraciones de HCY total en plasma (32).

#### **2.4. Metabolismo de la homocisteína**

La homocisteína es un aminoácido azufrado que se origina metabólicamente a partir de la metionina. La metionina es un aminoácido esencial precursor y componente de péptidos y proteínas que desempeña un papel fundamental en la función metabólica (ver Anexo, figura 2). Después de activarse, la metionina va a ceder su grupo metilo y va a dar lugar a la S-adenosilhomocisteína, a partir de la cual, mediante la hidrólisis de la adenosina, se obtiene la homocisteína libre (56).

La homocisteína va a ser metabolizada fundamentalmente a través de 2 vías: la remetilación y la transulfuración. La vía de remetilación es la que permite que se recupere la metionina, a través de una reacción catalizada por la metionina sintasa (u homocisteína metiltransferasa) (ver Anexo, figura 3). La vía de transulfuración es la alternativa cuando la metionina está en exceso en el organismo y no se requiere su recuperación. Va a permitir la síntesis del aminoácido cisteína (ver Anexo, figura 4) (48, 49, 50).

Unas concentraciones altas de homocisteína (hiperhomocisteinemia) están relacionadas con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, por lo que adquiere gran importancia el mantenimiento de los niveles entre los límites normales con el fin de evitar el posible desarrollo de un déficit en la función cognitiva de los pacientes.

#### **2.4.1. Hiperhomocisteinemias por deficiencias nutricionales**

Se conoce que un déficit individual o combinado de 3 vitaminas del complejo B (B6, B12 y folacina) puede ser el causante de una hiperhomocisteinemia. Esto resulta lógico ya que los cofactores derivados de estas vitaminas participan en las dos vías metabólicas principales de la homocisteína.

Existen numerosas evidencias de la existencia de una concentración plasmática elevada de homocisteína total en pacientes con un déficit nutricional de cobalamina y folacina, así como de una correlación negativa entre los niveles séricos de vitamina B12, vitamina B6 y folato y los niveles plasmáticos de homocisteína (53, 54). Algunos autores han sugerido que unos niveles séricos bajos de estas 3 vitaminas mencionadas son factores coadyuvantes en dos terceras partes de los casos de hiperhomocisteinemia (53).

Por otro lado, la suplementación con una o diferentes combinaciones de estas 3 vitaminas ha resultado ser exitosa para conseguir la reducción de los niveles de homocisteína total en plasma (54, 55).

### **3. OBJETIVOS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

#### **3.1. Objetivos**

El objetivo principal de este trabajo es determinar si existe una relación causal entre demencia y el déficit de vitamina B12. Los objetivos específicos serían los siguientes:

- Determinar la relación entre el estatus de vitamina B12 y la función mental.
- Evaluar el efecto de suplementos de la vitamina B12 como tratamiento para la prevención o el retraso del deterioro cognitivo en pacientes de edad avanzada.
- Establecer la relación entre los suplementos de vitamina B12 y los niveles séricos de homocisteína.

#### **3.2. Estrategia de búsqueda y selección de estudios**

Para la consecución de los objetivos propuestos se lleva a cabo una revisión bibliográfica a partir de la búsqueda en las bases de datos y PubMed, MedLine, Scopus y Biblioteca Cochrane. Se seleccionaron solo los trabajos que eran metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas. También se han aplicado otros filtros como el idioma (solo se seleccionaron los trabajos escritos en inglés y



español) y el tiempo (solo se seleccionaron los trabajos publicados en los 10 últimos años; artículos desde 2011 hasta 2021).

Se han utilizado los siguientes descriptores o palabras clave: “cognitive function”, “dementia”, “cognitive decline” y “vitamin B12”, relacionándolas mediante los operadores booleanos AND y OR.

### **Cognitive function OR dementia OR cognitive decline AND vitamin B12.**

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:
  - Artículos que describen la relación entre vitamina B12 y el deterioro cognitivo
  - Artículos que describen la relación entre vitamina B12 y la demencia
  - Artículos que describen la relación entre vitamina B12 y la función cognitiva
  - Artículos que comparan el estado cognitivo en pacientes con y sin suplementación con vitamina B12
- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:
  - Artículos duplicados (4)
  - Artículos que no entran dentro de metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados ni revisiones sistemáticas (16)
  - Artículos que no relacionan la vitamina B12 con la función cognitiva (1)
  - Artículos sin texto completo disponible (6)

### **3.3. Proceso de extracción de datos**

Se han obtenido un total de 44 documentos tras una primera selección mediante la lectura del título y del resumen. De estos, se excluyeron 4 por estar duplicados, 17 por no cumplir los criterios de inclusión y 6 por no estar disponible el texto completo, por lo que se descartan un total de 27 y se seleccionan 17 para su lectura completa. Tras la lectura completa de los seleccionados, se distribuyen por el tipo de documento de la siguiente manera: 5 metaanálisis, 5 ensayos clínicos aleatorizados y 6 revisiones sistemáticas.

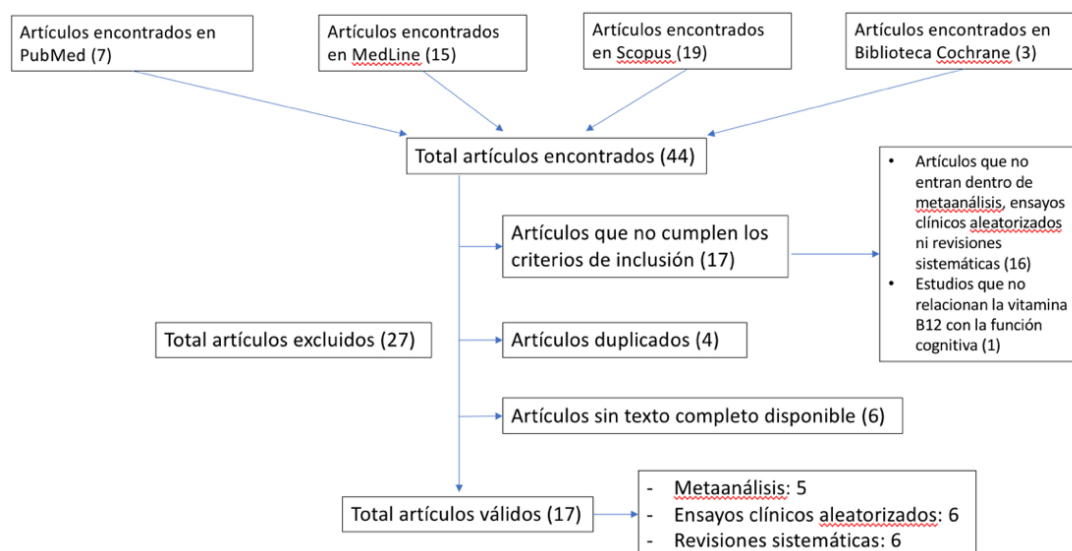


Figura 1. Diagrama de flujo con los artículos encontrados en las bases de datos

## 4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### 4.1. Asociación entre el estatus de vitamina B12 y la función cognitiva

La determinación de una posible asociación entre los niveles plasmáticos de la vitamina B12 y la función cognitiva en poblaciones mayores se hace a través de una revisión sistemática.

La vitamina B12 es una deficiencia vitamínica muy común en países desarrollados. Varios informes sugieren una mayor prevalencia de varios trastornos psiquiátricos en pacientes de edad avanzada con estas deficiencias.

#### 4.1.1. Población mayor con función cognitiva normal

Se han analizado dos trabajos cuya población de estudio son personas mayores sanas, que no padecen disfunción cognitiva. En el estudio realizado por Chadwick W. et al., 2018 (34), el análisis de los resultados mostró que los pacientes que tenían niveles de vitamina B12 bajos ( $<234$  pmol / L;  $317$  pg / mL) desarrollaron una mayor morbilidad evaluada por un mayor empeoramiento de la capacidad ambulatoria en comparación con aquellos participantes con niveles bajos de homocisteína y normales de vitamina B12. La homocisteína elevada se asoció con una peor puntuación en el MMSE (Mini Mental de Folstein) ( $1,96$  frente a  $0,06$ ;  $p = 0,001$ ). En este estudio fue común que los participantes tuvieran niveles bajos de vitamina B12, y este bajo nivel al inicio del estudio predijo un mayor empeoramiento de la movilidad y el estado general de los pacientes, mientras que la homocisteína elevada predijo un mayor deterioro cognitivo

(34). Sin embargo, en el estudio realizado por Doets E.L. et al., 2012 (35), los resultados no mostraron asociación o asociaciones consistentes entre la ingesta de vitamina B12 y la función cognitiva, concluyendo que la vitamina B12 sérica (50pmol/L) no se asoció con el riesgo de demencia (35).

Por otro lado, cuatro estudios (metaanálisis) que utilizaron el ácido metilmalónico y la holotranscobalamina (biomarcadores sensibles del estado de la vitamina B12) mostraron asociaciones entre un déficit de vitamina B12 y un mayor riesgo que desarrollar deterioro cognitivo o demencia. Estos estudios fueron de corta duración y el número de sujetos fue inadecuado para poder determinar si existe un efecto. Por este motivo, los próximos estudios deben tener una duración adecuada de al menos 6 años, reclutar sujetos a partir de la séptima década y utilizar biomarcadores del estado de la vitamina B12 que tengan la especificidad adecuada, como el ácido metilmalónico y la holotranscobalamina para poder determinar cualquier relación existente entre el estatus de la vitamina B12 y el deterioro cognitivo (36).

#### 4.1.2. Pacientes con enfermedad de Párkinson

En un estudio realizado por Xie Y. et al., 2016 (33), se analizaron diferentes artículos; 5 que comparaban los niveles de homocisteína (Hcy) entre pacientes con EP y controles sanos, y 15, 9 y 9 que compararon las concentraciones de Hcy, vitamina B12 y folato, respectivamente, entre pacientes con EP con función cognitiva normal (PDCN) y pacientes con EP con deterioro cognitivo (PDCI).

En general no se detectó heterogeneidad significativa, excepto en el nivel de Hcy en pacientes con EP respecto de los controles sanos y en PDCI frente a PDCN. Según los resultados, las concentraciones de Hcy fueron generalmente más altas en pacientes con EP que en los controles sanos (DM = 5,67, IC del 95% [4,40, 6,94]).

Se encontraron diferencias significativas entre PDCI y PDCN para los niveles de Hcy (DM = 5,05, IC del 95% [4,03, 6,07]), vitamina B12 (DM = -47,58, IC del 95% [-72,07, -23,09]) y folato (DM = -0,21, IC del 95% [-0,34, -0,08]), lo cual indica la existencia de un leve aumento de los niveles de Hcy y una disminución de vitamina B12 y folato en los pacientes con deterioro cognitivo (PDCI) que en los pacientes con función cognitiva normal (PDCN).

## **4.2. Relación entre la suplementación con vitamina B12 y el deterioro cognitivo o la demencia**

Hay un gran interés en determinar si los suplementos dietéticos con vitamina B12 pueden mejorar la función cognitiva de las personas en riesgo de deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento o demencia, ya sea por afectar el metabolismo de la homocisteína o a través de otros mecanismos. 10 publicaciones cumplieron con los criterios de inclusión.

En cuanto a si la suplementación con vitamina B12 tiene un efecto positivo sobre el deterioro cognitivo o la demencia, se dividen los resultados según el estado cognitivo del paciente, de la siguiente forma:

### **4.2.1. Población adulta con función cognitiva normal**

En un estudio realizado por Rutjes AWS et al., 2019 (37) sobre personas sanas y cognitivamente normales, se concluye que administrar suplementos de vitamina B12 a pacientes entre 60 y 70 años probablemente tenga escaso o ningún efecto sobre la función cognitiva global hasta los 5 años después de empezar el tratamiento (valores de DME de -0,03 a 0,06) y en tratamientos más prolongados de hasta 5 a 10 años de duración, la probabilidad de no producir ningún efecto es alta (DME -0,01) (37).

En la revisión sistemática realizada por Behrens A. et al., 2020 (38), algunos estudios informaron sobre ciertos efectos significativos aislados de la intervención sobre los resultados secundarios (velocidad de procesamiento, habilidad verbal, atención, función ejecutiva, memoria y memoria verbal), pero estos hallazgos fueron superados por la cantidad de pruebas cognitivas realizadas que no arrojaron efectos significativos. Debido a que únicamente algunos de los efectos de la suplementación con vitamina B12 fueron significativos. De los 20 estudios que se analizaron, 6 informaron sobre efectos significativos en la velocidad de pensamiento, la memoria verbal, la capacidad verbal, la función ejecutiva y la atención. Sin embargo, en los otros estudios, las variables estudiadas no muestran diferencias significativas entre el grupo tratado y sin tratar (38).

En un estudio realizado por Malouf R. et al., 2008 (43) se comparó la suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B12 con un placebo, y tras el análisis de los resultados no se encontraron beneficios de la suplementación en comparación con el placebo en ninguna medida de cognición o de estado de ánimo para personas sanas.

Lo que se vio fue que el ácido fólico junto con vitamina B12 fue eficaz en la reducción de las concentraciones de homocisteína sérica (43). Por otro lado, en un estudio realizado por Ford A.H. et al., 2019 (44) se comparó la suplementación con vitamina B12, vitamina B6 o ácido fólico con un placebo, y los resultados fueron similares al anterior. No se detectó ningún efecto en el grupo suplementado con la vitamina sobre la función cognitiva en adultos mayores sin deterioro cognitivo, aunque estas vitaminas sí redujeron los niveles plasmáticos totales de homocisteína en los participantes. La suplementación con vitamina B12 no reflejó una mejora en las puntuaciones del Mini-Examen del Estado Mental en los pacientes sin deterioro cognitivo en comparación con el placebo (DM 0,04, IC del 95% - 0,10 a 0,18). Por otro lado, la homocisteína plasmática total elevada se ha asociado con un riesgo mayor de deterioro cognitivo y de demencia, aunque la evidencia disponible de ensayos no muestra ningún beneficio sobre la función cognitiva de reducir la homocisteína con el uso de vitamina B12 (44).

#### 4.2.2. Pacientes con diferentes patologías

Se ha analizado un estudio realizado sobre pacientes mayores de 70 años ambulatorios diabéticos sin demencia. De los pacientes seleccionados, el 46,5% tenía niveles elevados de ácido metilmalónico (MMA) sérico ( $\geq 0,21 \mu\text{mol} / \text{L}$ ) y el 74,1% tenía niveles altos de homocisteína ( $\geq 13 \mu\text{mol} / \text{L}$ ). Unos niveles altos de ácido metilmalónico pueden ser signo de deficiencia de vitamina B12. El 44% de los sujetos tenía una puntuación de CDR (Clinical Dementia Rating) de 0,5, lo que sugirió una demencia cuestionable. A los 9 y 27 meses tras el tratamiento tanto el MMA como la homocisteína séricas se redujeron significativamente en el grupo de tratamiento, en comparación con el grupo de placebo ( $P < 0,0001$ ). A los 27 meses no hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las puntuaciones del CDR. Los sujetos en los grupos de ensayo estaban bien distribuidos por características clínicas, excepto que el grupo de intervención que tenía más fumadores, pero esta exclusión de fumadores no alteró los resultados, ya que el análisis de subgrupos de un MMSE alto (Mini Mental Test de Folstein) y niveles elevados de MMA sérico mostró resultados similares. Por lo tanto, tras el análisis de los resultados de este estudio también se concluye que la suplementación con vitamina B12 no previno el deterioro cognitivo en pacientes diabéticos mayores con un estado límite de vitamina B12 (39).

De los estudios analizados, dos de ellos trabajan sobre pacientes con deterioro cognitivo secundario a EA, y ambos tienen resultados prácticamente idénticos. En los dos se concluye que el grupo de intervención logró una reducción significativa en los niveles de homocisteína mayor que el grupo control (diferencia combinada en las medias 3,625, IC del 95% 5,642 a 1,608,  $p < 0,001$ ), por lo que se concluye que la suplementación con vitamina B12 fue eficaz para disminuir los niveles de homocisteína sérica, pero esto no se tradujo en una mejora de la función cognitiva. Esto indica que los datos existentes sobre la mejora en la cognición inducida por el efecto de la vitamina B12 de reducción los niveles de homocisteína son contradictorios. Por tanto este régimen de suplementos de vitamina B12 no ralentiza el deterioro cognitivo en personas con EA (45, 46).

#### 4.2.3. Pacientes que padecen un DCL

Se han analizado 3 estudios en los que el grupo de población estudiada padece un DCL y en uno de ellos los pacientes tenían además niveles elevados de homocisteína sérica (10 mmol/L).

En el estudio realizado por McCleery J et al., 2018 (40) se dividió a los sujetos en dos grupos; a uno se le suplementó con una combinación de vitamina B6, B12 y ácido fólico y al otro sólo con ácido fólico. Ambos grupos tuvieron una suplementación vía oral durante 6 a 24 meses. Los resultados de este estudio llevó a los autores a concluir que hubo poco o ningún efecto de la vitamina B12 tomada durante los 6 a 24 meses, sobre la memoria episódica, la velocidad el pensamiento, la función ejecutiva o la calidad de vida, pero en aquellos pacientes que contaban con niveles elevados de homocisteína sérica por encima de la media al inicio sí se encontró evidencia de que la vitamina B12 puede mejorar la memoria episódica. También hubo evidencia de que puede haber una tasa más lenta de atrofia cerebral durante 2 años en los participantes que toman vitamina B12 (40).

En el estudio realizado por Fei Ma et al., 2019 (41) también se realizó suplementación oral, pero en este caso fue durante 6 meses. Se dividió a los participantes en cuatro grupos: sólo ácido fólico, sólo vitamina B12, ambos juntos y un grupo control sin tratamiento. En comparación con el grupo de control, a los que se les suplementó con la combinación de ácido fólico y vitamina B12 tuvieron mejoras significativamente mayores en cuanto a los niveles de folato sérico, homocisteína, vitamina B12,

interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1). Se encontró también que la suplementación con ácido fólico y vitamina B12 fue significativamente más efectiva que sólo el ácido fólico o sólo la vitamina B12 (41).

En el estudio realizado por Timothy Kwok et al., 2019 (42) se suplementó a un grupo de pacientes con 500 mg de metilcobalamina y 400 mg de ácido fólico vía oral, y al otro con dos comprimidos placebo durante 24 meses. Los resultados mostraron que el suplemento redujo de forma eficaz la homocisteína sérica (media de  $13,9 \pm 3,5$  mmol al inicio a  $9,3 \pm 2,4$  mmol / L en el mes 24). En el mes 24, no hubo diferencias significativas entre los grupos en la prueba CDR o en otros resultados (cambios medios en CDR de 0.36 versus 0.22 en los grupos de suplemento y placebo, respectivamente). Se concluyó que la suplementación con vitamina B12 y ácido fólico no redujo el deterioro cognitivo en pacientes mayores con DCL, aunque durante 2 años la incidencia de deterioro cognitivo fue pequeña en el grupo placebo. El suplemento condujo a reducir significativamente los síntomas depresivos en el mes 12, pero este efecto no se mantuvo (42).

La siguiente agrupación de resultados que se realiza es en relación a los niveles de ácido fólico, vitamina B12 y homocisteína séricos de los pacientes al inicio de los estudios.

#### 4.2.4. Pacientes con niveles normales de ácido fólico, vitamina B12 y homocisteína

En el estudio realizado por Aisen P. et al., 2008 (46), el 60% fueron tratados con suplementos diarios (folato, 5 mg; vitamina B6, 25 mg y vitamina B12, 1 mg) y el 40% fueron tratados con un placebo idéntico. La duración del tratamiento fue de 18 meses. Las conclusiones fueron que aunque la suplementación fue eficaz para reducir los niveles de homocisteína (activo  $-2,42 \pm 3,35$ ; placebo  $-0,86 \pm 2,59$ ;  $p < 0,001$ ), no hubo ningún efecto beneficioso sobre la medida de la función cognitiva de los pacientes (46).

#### 4.2.5. Pacientes con deficiencia de vitamina B12

Se analizan dos estudios con pacientes con deficiencia de vitamina B12, uno de ellos con una deficiencia leve y otro con una deficiencia moderada. En el primero (realizado por Kwok T. et al., 2016 (39), el 46,5% de los pacientes tenía niveles elevados de ácido metimalónico en suero ( $\geq 0,21$   $\mu\text{mol} / \text{L}$ ) y el 74,1% niveles elevados de homocisteína

( $\geq 13 \mu\text{mol} / \text{L}$ ). Se administró a los pacientes metilcobalamina (1000 microgramos) o dos tabletas de placebo de apariencia similar una vez al día durante 27 meses. Los resultados indicaron que la homocisteína sérica se redujo significativamente en el grupo con tratamiento activo en comparación con el de placebo ( $p < 0,0001$ ). Al finalizar el estudio, en el mes 27, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los cambios de las puntuaciones de la CDR. Se concluye que la suplementación con vitamina B12 no previno el deterioro cognitivo en pacientes mayores con deficiencia leve de vitamina B12 (39).

En el segundo estudio, realizado por Dangour A. et al., 2015 (47), los participantes recibieron 1 mg vía oral de vitamina B12 o un placebo durante 12 meses, y en comparación con el valor inicial, la suplementación se asoció con un aumento del 177% en la concentración de vitamina B12 sérica (641 en comparación con 231 pmol / L), un aumento del 331% en la holotranscobalamina sérica (240 en comparación con 56 pmol / L). ) y un 17% menos de homocisteína sérica (14,2 en comparación con 17,1 mmol / L).

No hubo evidencias de que la suplementación tuviese efecto sobre la función cognitiva, el examen clínico o algún resultado de la función motora central o periférica. Por tanto, se concluye que no hay evidencia de que la corrección de la deficiencia moderada de vitamina B tenga algún efecto beneficioso sobre la función neurológica o cognitiva en las personas mayores (47).

#### 4.2.6. Pacientes con niveles elevados de homocisteína sérica

En un estudio llevado a cabo por Kwok T. et al., 2019 (42) que trabaja con pacientes con niveles elevados de homocisteína sérica, los resultados indicaron que el suplemento (500 mg de metilcobalamina y 400 mg de ácido fólico una vez al día) redujo eficazmente los niveles de homocisteína sérica (media de  $13,9 \pm 3,5$  mmol al inicio a  $9,3 \pm 2,4$  mmol / L en el mes 24 de tratamiento). Por otro lado, en el mes 24 no se vieron diferencias de grupo significativas en el CDR (cambios medios en CDR de 0.36 en el grupo del suplemento versus 0.22 en el grupo placebo). El suplemento condujo a una reducción significativa de los síntomas depresivos en el mes 12, pero este efecto no se mantuvo. Se concluye que la suplementación con vitamina B12 y ácido fólico no redujo el deterioro cognitivo en personas mayores con niveles de homocisteína sérica elevada (42).



## 5. CONCLUSIONES

Respecto a si existe asociación entre el estatus de vitamina B12 y la función cognitiva en ancianos, una vez agrupados los resultados, se concluye que, en cuanto a la población mayor con función cognitiva normal y sin enfermedades asociadas, se ha mostrado que los pacientes con niveles de vitamina B12 bajos desarrollan una mayor morbilidad en comparación con los participantes con niveles bajos de homocisteína y normales de vitamina B12, de forma que un B12 bajo predice un mayor empeoramiento del estado general de los pacientes y una homocisteína elevada predice un mayor deterioro cognitivo.

En cuanto a los pacientes con EP y una disfunción cognitiva, tienen más probabilidades de tener niveles altos de homocisteína y más bajos de folato y vitamina B12 que aquellos con una función cognitiva intacta, y se verifica que existe una estrecha relación entre la EP y la hiperhomocisteinemia y que la hiperhomocisteinemia está relacionada con el deterioro cognitivo de los pacientes con EP.

Por otro lado, los estudios que determinaron el ácido metilmalónico y la holotranscobalamina (biomarcadores sensibles del estado de la vitamina B12) mostraron asociación entre el déficit de vitamina B12 y un mayor riesgo de desarrollar DC o demencia. Sin embargo, estos estudios fueron de corta duración y con un número de sujetos inadecuado para poder determinar si existe un efecto, por lo que los próximos estudios deben tener una duración adecuada de al menos 6 años, reclutar sujetos mayores de 70 años y utilizar biomarcadores del estado de la vitamina B12 que tengan la especificidad adecuada, como el ácido metilmalónico y la holotranscobalamina para poder determinar cualquier relación existente entre el estatus de la vitamina B12 y el deterioro cognitivo.

En cuanto a si la suplementación con vitamina B12 tiene o no un efecto positivo sobre el deterioro cognitivo o la demencia, una vez analizados los resultados se concluye que la suplementación con vitamina B12 tiene poco o ningún efecto sobre la memoria episódica, la velocidad de pensamiento, la función ejecutiva o la calidad de vida en personas mayores con DCL, pero, sin embargo, se ha visto que la vitamina B12 sí puede mejorar la memoria episódica en aquellos pacientes con niveles de homocisteína sérica elevados por encima de la media al inicio. También se ha mostrado evidencia de una tasa más lenta de atrofia cerebral durante 2 años en estos pacientes.

Además de en los pacientes con DCL, en los pacientes con una función cognitiva normal que también tienen niveles elevados de homocisteína sérica, los resultados indican que el suplemento de metilcobalamina junto con ácido fólico consigue reducir eficazmente estos niveles de homocisteína, pero no consigue reducir el deterioro cognitivo en estos pacientes.

Por otro lado, en personas sanas y con capacidad cognitivamente normal, sin tener elevado el nivel de la homocisteína sérica, se concluye que administrar suplementos de vitamina B12 a pacientes entre 60 y 70 años tiene escaso efecto sobre la función cognitiva global hasta 5 años y también puede no tener efecto a los 5-10 años. Aunque algunos estudios sí informaron de efectos significativos aislados de la intervención sobre los resultados secundarios, la cantidad de pruebas cognitivas realizadas que no mostraron efectos significativos superó estos hallazgos. Se concluye que estos efectos significativos aislados pueden ser atribuidos a problemas metodológicos. Por este motivo, no se han encontrado pruebas de que ninguna estrategia de suplementación para adultos cognitivamente sanos en la edad avanzada tenga algún efecto significativo sobre el deterioro cognitivo o la demencia, aunque las pruebas no permiten extraer conclusiones definitivas, debido a que los estudios son demasiado cortos para evaluar el mantenimiento de la función cognitiva y los estudios más largos utilizaron medidas cognitivas que pueden haber carecido de sensibilidad. Los únicos efectos positivos provienen de estudios con suplementación a largo plazo con vitaminas antioxidantes, por lo que estos pueden ser prometedores para futuras investigaciones.

En cuanto a los estudios que han trabajado sobre pacientes con deficiencia de vitamina B12, tampoco se puede concluir que la suplementación de esta vitamina tuviese algún efecto beneficioso sobre la función neurológica o cognitiva en las personas mayores.

Pasando a los estudios que han sido realizados sobre pacientes tanto sanos como dementes, no se vieron beneficios de la suplementación con vitamina B12 en comparación con un placebo en ninguna medida de cognición, pero sí se vio que el ácido fólico junto a la vitamina B12 fue eficaz para reducir las concentraciones de homocisteína sérica tanto en pacientes sanos como dementes.

Por último, en el grupo de pacientes con patologías, se concluye que en diabéticos ambulatorios sin demencia la suplementación con vitamina B12 no previno el deterioro cognitivo, pero sí se consiguió una reducción de la homocisteína sérica en el grupo de tratamiento activo en comparación con el de placebo.

De los estudios analizados sobre pacientes con DC secundario a EA, también se determinó que la suplementación con vitamina B12 fue eficaz para disminuir los niveles de homocisteína sérica, pero esto no se tradujo en una mejora de la función cognitiva, por lo que se concluye que esta suplementación no ralentiza el deterioro cognitivo en personas mayores con EA.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Nolan KA, Blass JP. Preventing cognitive decline. *Clin Geriatr Med* 1992; 8: 19-34.
2. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature*. 2016;539:180-6.
3. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, toward a consensus: A report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256:240-6.
4. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due o Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270—9.
5. Bermejo F, Vega S, Olazarán J, Fernández C, Gabriel R. Alteración cognitiva leve del anciano. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 159-65.
6. Kelman HR, Thomas C, Kenndy JL y Cheng J. Cognitive impairment and mortality in older community residents. *Am J Public Health* 1994; 84: 1255-60.
7. Frisoni GB, Fratiglioni L, Fastbom J, Viitanen M, Winblad B. Mortality in non demented subjects with cognitive impairment: the influence of health-related factors. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1031-44.
8. Damián J, Valderrama E, Rodríguez F, Martín JM. Estado de salud y capacidad funcional de la población que vive en residencias de mayores de Madrid. *Gac Sanitaria* 2004; 18 (4): 268-74.
9. Leiva Saldaña A, Palacios Gómez L, Sánchez Ramos JL, Forjan Lozano E, León Jariego JC. Deterioro cognitivo y dependencia para las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) en una residencia de ancianos; una aproximación a la fuente de dificultad. Resumen de Comunicaciones. IV Congreso ASANEC. Asociación Andaluza de Enfermería Comunitaria. Atención a la dependencia en el espacio comunitario. *Evidentia* 2006; 3 (7).
10. Geslani D, Tierney MC, Herrmann N, Szalai J. Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rat to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cog*. 2005;19:383-9.
11. Mitchell AJ, Shire-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1386-91.

12. Anstey KJ, Cherbin N, Eramudugolla R, Sargent-Cox K, Eastaer S, Kumar R. Characterizing mild cognitive impairment in the Young-old over 8 years: prevalence, estimated incidence, stability of diagnosis and impact on IADLs. *Alzheimer's Dement*. 2013;9:640-8.
13. Luck T, Lupp M, Briel S, Matschinger H, König HH, Bleich S, et al. Mild cognitive impairment: Incidence and risk factors. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1903-10.
14. Rodríguez-Sánchez E, Mora-Simón S, Patino-Alonso MC, GarcíaGarcía R, Escribano-Hernández A, García-Ortiz L, et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol*. 2011;11:147.
15. De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol*. 2009;9:55.
16. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. La prevalencia de deterioro cognitivo sin demencia en los Estados Unidos. *Ann Intern Med*. 2008;148:427-34.
17. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2016;22(2 Dementia):404-18.
18. Maioli F, Coveri M, Pagni P, Chiandetti C, Marchetti C, Ciarrocchi R, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: A preliminary study in a memory and cognitive disorder unit. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44(Suppl 1):233-41.
19. Stephan BC, Matthews FE, Khaw KT, Dufouil C, Brayne C. Beyond mild cognitive impairment: Vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND). *Alzheimers Res Ther*. 2009;1:4.
20. Panegyres PK, Berry R, Burchell J. Early dementia screening. *Diagnostics (Basel)*. 2016;6:E6.
21. Vertesi A, Lever JA, Molloy DW, Sanderson B, Tuttle I, et al. Standardized Mini-Mental State Examination, use and interpretation. *Can Fam Physician*. 2001;47:2018-2023.
22. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The Mini-Cog: A cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multilingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15: 1021-7.
23. Bland RC, Newman SC. Mild dementia or cognitive impairment: the modified minimental state examination (3MS) as a screen for dementia. *Can J Psychiatry*. 2001;46(6):506-510.

24. Bravo F. Valoración funcional. En: Guillén LF, editor. Síndromes y cuidados en el paciente geriátrico. España: Masson; 1994. p. 67-78.
25. Malek-Ahmadi M, Davis K, Belden C, Laizure B, Jacobson S, Yaary R, et al. Validation and diagnostic accuracy of the Alzheimer's Questionnaire (AQ). *Age Ageing*. 2012;41:396-9.
26. Sabbagh MN, Malek-Ahmadi M, Kataria R, Belden CM, Connor DJ, Pearson C, et al. The Alzheimer's Questionnaire: A proof of concept study for a new informant-based dementia assessment. *J Alzheimers Dis*. 2010;22:1015-21.
27. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Alimentación y nutrición saludable en los mayores. Mitos y realidades. Medirest. Edit. IMC. Madrid; 2018.
28. Serrano Ríos, M. y cols. Guía de Alimentación para Personas Mayores. Edit. ERGON. Madrid; 2010.
29. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
30. Mariño Suárez JE, et al. Deficiencia de vitamina B12 y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada. *Aten Primaria* 2003;32(6):382-7.
31. Ángel Gil Hernández, Luis Fontana, Fermín Sánchez. Tomo III, cap. 13 "Nutrición y envejecimiento". Tratado de Nutrición. 3ª ed. Edit. Médica Panamericana; 2017.
32. Baroni L, Bonetto C, Rizzo G, Bertola C, Caberlotto L, Bazzera G. Association between Cognitive Impairment and Vitamin B12, Folate, and Homocysteine Status in Elderly Adults: A Retrospective Study. *J Alzheimer's Dis* 2019;70(2):441-451.
33. Xie Y, Feng H, Peng S, Xiao J, Zhang J. Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2017 1;636:190-195.
34. Christine CW, Auinger P, Joslin A, Yelapaala Y, Green R, on behalf of the Parkinson Study Group-DATATOP Investigators. Vitamin B12 and Homocysteine Levels Predict Different Outcomes in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2018;33(5):762-770.
35. Doets EL, van Wijngaarden JP, Szczecińska A, Dullemeijer C, Souverein OW, Dhonukshe-Rutten RA, Cavelaars AE, van 't Veer P, Brzozowska A, de Groot LC. Vitamin B12 intake and status and cognitive function in elderly people. *Epidemiol Rev*. 2013;35:2-21. doi: 10.1093/epirev/mxs003. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23221971.

36. O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B<sub>12</sub> status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2012 Dec 14;108(11):1948-61. doi: 10.1017/S0007114512004175. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23084026.
37. Rutjes AW, Denton DA, Di Nisio M, Chong LY, Abraham RP, Al-Assaf AS, Anderson JL, Malik MA, Vernooij RW, Martínez G, Tabet N, McCleery J. Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 17;12(12):CD011906. doi: 10.1002/14651858.CD011906.pub2. PMID: 30556597; PMCID: PMC6353240.
38. Behrens A, Graessel E, Pendergrass A, Donath C. Vitamin B-Can it prevent cognitive decline? A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2020;9(1):111.
39. Kwok T, Lee J, Ma RC, Wong SY, Kung K, Lam A, et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin B12 supplementation to prevent cognitive decline in older diabetic people with borderline low serum vitamin B12. *Clin Nutr* 2017;36(6):1509-1515.
40. McCleery J, Abraham RP, Denton DA, Rutjes AW, Chong LY, Al-Assaf AS, Griffith DJ, Rafeeq S, Yaman H, Malik MA, Di Nisio M, Martínez G, Vernooij RW, Tabet N. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 1;11(11):CD011905. doi: 10.1002/14651858.CD011905.pub2. PMID: 30383288; PMCID: PMC6378925.
41. Ma F, Zhou X, Li Q, Zhao J, Song A, An P, Du Y, Xu W, Huang G. Effects of Folic Acid and Vitamin B12, Alone and in Combination on Cognitive Function and Inflammatory Factors in the Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Single-blind Experimental Design. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16(7):622-632. doi: 10.2174/1567205016666190725144629. PMID: 31345146.
42. Kwok T, Wu Y, Lee J, Lee R, Yung CY, Choi G, et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clinical Nutrition*. 2020;39(8):2399-405.
43. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003;(4):CD004514.
44. Ford AH, Almeida OP. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs & aging*. mayo de 2019;36(5):419-34.

45. Zhang D-M, Ye J-X, Mu J-S, Cui X-P. Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. enero de 2017;30(1):50-9.
46. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, Bottiglieri T, Jin S, Stokes KT, Thomas RG, Thal LJ; Alzheimer Disease Cooperative Study. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Oct 15;300(15):1774-83.
47. Dangour AD, Allen E, Clarke R, Elbourne D, Fletcher AE, Letley L, Richards M, Whyte K, Uauy R, Mills K. Effects of vitamin B-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015 Sep;102(3):639-47. doi: 10.3945/ajcn.115.110775. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26135351; PMCID: PMC4548176.
48. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338;1042-50.
49. Miner SE, Evroski J, Cole DE. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. *Clin Biochem* 1997;30:189-201.
50. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995;41:340-2.
51. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
52. Den Heijer M, Brouwer IA, Bos GM, Blom HJ, Put NM van der, Spaans AP, et al . Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels: a controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:356-61.
53. Ubbink JB, Vermack WJH, Merwe A. van der, Becker, PJ. Vitamina B12, Vitamin B6, folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993;57:47-53.
54. Hirose S, Kim S, Matsuda A, Itakura Y, Matsumura O, Tamura H, et al . Effects of folic acid supplementation on hyperhomocysteinemia in CAPD patients: effects on unsaturated fatty acids. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998;40:8-16.
55. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Bones C, Newcombe RG, et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998;98:1848-52.
56. Menéndez Cabezas Arturo, Fernández-Britto Rodríguez José E. Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. *Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]*. 1999 Dic [citado 2021 Mar 26] ; 18(3): 155-168.



## 7. ANEXOS

### TABLAS DE ANEXO

Tabla 1. Ingestas Recomendadas de nutrientes según la EFSA

#### Adults - Both genders - 65 years

Energy							
AR: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3005">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3005</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	60–69 years PAL=1.4	Male	NA	8.4 MJ/day	NA	NA	NA
Adults	60–69 years PAL=1.6	Male	NA	9.6 MJ/day	NA	NA	NA
Adults	60–69 years PAL=1.8	Male	NA	10.9 MJ/day	NA	NA	NA
Adults	60–69 years PAL=2.0	Male	NA	12.1 MJ/day	NA	NA	NA
Adults	60–69 years PAL=1.4	Female	NA	6.8 MJ/day	NA	NA	NA
Adults	60–69 years PAL=1.6	Female	NA	7.8 MJ/day	NA	NA	NA
Adults	60–69 years PAL=1.8	Female	NA	8.8 MJ/day	NA	NA	NA
Adults	60–69 years PAL=2.0	Female	NA	9.7 MJ/day	NA	NA	NA

AR: For children and adults, ARs for energy are provided for different levels of physical activity (PAL). PAL values of 1.4, 1.6, 1.8 and 2.0 reflect low active (sedentary), moderately active, active and very active lifestyles.

Dietary fibre							
AI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1462">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1462</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	25 g/day	NA	NA	NA	NA
Adults	≥ 18 years	Female	25 g/day	NA	NA	NA	NA

Total carbohydrates							
RI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1462">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1462</a>							
UL: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1462">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1462</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	NA	NA	NA	45–60 E%	ND
Adults	≥ 18 years	Female	NA	NA	NA	45–60 E%	ND

RI: E%: percentage of energy intake

Alpha-linolenic acid (ALA)							
AI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461</a>							
UL: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	0.5 E%	NA	NA	NA	ND

AI: E%: percentage of energy intake

Eicosapentaenoic acid, Docosahexaenoic acid (EPA, DHA)		AI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461</a> UL: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2815">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2815</a>					
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	250 mg/day DHA +EPA	NA	NA	NA	ND

Linoleic acid (LA)		AI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461</a> UL: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461</a>					
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	4 E%	NA	NA	NA	ND
AI: E%: percentage of energy intake							

Saturated fatty acids (SFA)		AI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461</a> UL: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461</a>					
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	ALAP	NA	NA	NA	ND
AI: ALAP: as low as possible							

Total fat		RI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461</a> UL: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461</a>					
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	NA	NA	NA	20–35 E%	ND
RI: E%: percentage of energy intake							

Trans-fatty acids (TFA)		AI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461</a> UL: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461</a>					
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	ALAP	NA	NA	NA	ND
AI: ALAP: as low as possible							

Protein		AR, PRIs: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2557">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2557</a>					
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	NA	0.66 g/kg bw per day	0.83 g/kg bw per day	NA	NA
Adults	≥ 18 years	Female	NA	0.66 g/kg bw per day	0.83 g/kg bw per day	NA	NA
AR, PRIs: ARs/PRIs have to be multiplied by the reference body weight to calculate values in g/day							

Water							
AI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1459">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1459</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	2.5 L/day	NA	NA	NA	NA
Adults	≥ 18 years	Female	2 L/day	NA	NA	NA	NA
AI: AIs for water relate to water from beverages of all kind, including drinking and mineral water, and water contained in food							

Calcium							
AR, PRIs: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4101">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4101</a>							
UL: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2814">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2814</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 25 years	Both genders	NA	750 mg/day	950 mg/day	NA	2500 mg/day

Chloride								
Safe and adequate intake: <a href="https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2019.5779">https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2019.5779</a>								
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL	Safe and adequate intake
Adults	≥ 18 years	Both genders	NA	NA	NA	NA	NA	3.1 g/day
Safe and adequate intake: The reference values for chloride are set at values equimolar to the reference values for sodium, under the consideration that the main dietary source of chloride intake is sodium chloride. The reference values for chloride are called 'safe' and 'adequate' consistent with the use made of these terms for sodium (see sodium).								

Copper							
AI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4253">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4253</a>							
UL: <a href="https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf">https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	1.6 mg/day	NA	NA	NA	5 mg/day
Adults	≥ 18 years	Female	1.3 mg/day	NA	NA	NA	5 mg/day

Fluoride							
AI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3332">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3332</a>							
UL: <a href="https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf">https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	3.4 mg/day	NA	NA	NA	7 mg/day
Adults	≥ 18 years	Female	2.9 mg/day	NA	NA	NA	7 mg/day

Iodine							
AI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3660">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3660</a>							
UL: <a href="https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf">https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	150 µg/day	NA	NA	NA	600 µg/day

Iron							
AR, PRIs: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4254">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4254</a>							
UL: <a href="https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf">https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Postmenopausal women	≥ 40 years	Female	NA	6 mg/day	11 mg/day	NA	ND
Adults	≥ 18 years	Male	NA	6 mg/day	11 mg/day	NA	ND

## Magnesium

AI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4186>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	350 mg/day	NA	NA	NA	250 mg/day
Adults	≥ 18 years	Female	300 mg/day	NA	NA	NA	250 mg/day

UL: The UL applies to readily dissociable Mg salts (e.g. chloride, sulphate, aspartate, lactate) and compounds like MgO in food supplements, water or added to foods; does not include Mg naturally present in foods and beverages

## Manganese

AI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3419>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	3 mg/day	NA	NA	NA	ND

## Molybdenum

AI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3333>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	65 µg/day	NA	NA	NA	0.6 mg/day

## Phosphorus

AI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4185>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	550 mg/day	NA	NA	NA	ND

## Potassium

AI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4592>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	3500 mg/day	NA	NA	NA	ND

## Selenium

AI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3846>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	70 µg/day	NA	NA	NA	300 µg/day

## Sodium

Safe and adequate intake: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2019.5778>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL	Safe and adequate intake
Adults	≥ 18 years	Both genders	NA	NA	NA	NA	NA	2 g/day

Safe and adequate intake: This value is considered a safe and adequate intake of sodium. The reference value is called 'safe' because it takes account of the evidence describing the relationship between sodium intake and CVD risk in the general population and 'adequate' in line with the definition of an Adequate Intake. The value provides guidance on a level of sodium intake compatible with good health that can inform population goals for sodium. However, the value has limited utility for assessing and planning the diet of individuals. At the individual level, if the usual intake of sodium exceeds this value, it could be associated with an increased risk of cardiovascular diseases, including concurring risk factors such as primary hypertension.

## Zinc

AR, PRIs: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3844>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults (LPI 300 mg/day)	≥ 18 years	Male	NA	7.5 mg/day	9.4 mg/day	NA	25 mg/day
Adults (LPI 600 mg/day)	≥ 18 years	Male	NA	9.3 mg/day	11.7 mg/day	NA	25 mg/day
Adults (LPI 900 mg/day)	≥ 18 years	Male	NA	11 mg/day	14 mg/day	NA	25 mg/day
Adults (LPI 1200 mg/day)	≥ 18 years	Male	NA	12.7 mg/day	16.3 mg/day	NA	25 mg/day
Adults (LPI 300 mg/day)	≥ 18 years	Female	NA	6.2 mg/day	7.5 mg/day	NA	25 mg/day
Adults (LPI 600 mg/day)	≥ 18 years	Female	NA	7.6 mg/day	9.3 mg/day	NA	25 mg/day
Adults (LPI 900 mg/day)	≥ 18 years	Female	NA	8.9 mg/day	11 mg/day	NA	25 mg/day
Adults (LPI 1200 mg/day)	≥ 18 years	Female	NA	10.2 mg/day	12.7 mg/day	NA	25 mg/day

AR, PRIs: For adults, ARs and PRIs for zinc are provided for four levels of phytate intake (LPI): 300, 600, 900 and 1,200 mg/day

## Biotin

AI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3580>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	40 µg/day	NA	NA	NA	ND

## Choline

AI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4484>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	400 mg/day	NA	NA	NA	NA

AI: Values relates to choline in free or esterified forms (e.g. glycerophosphocholine, phosphocholine, phosphatidylcholine, sphingomyelin)

## Cobalamin (vitamin B12)

AI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4150>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	4 µg/day	NA	NA	NA	ND



Folate							
AR, PRIs: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3893">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3893</a>							
UL: <a href="https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf">https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	NA	250 µg DFE/day	330 µg DFE/day	NA	1000 µg/day
<p>AR, PRIs: Values relate to food folate and folic acid.</p> <p>DFE: dietary folate equivalents. Natural food folates have a lower bioavailability than folic acid. DFE have been introduced to account for these differences. For combined intakes of food folate and folic acid, DFEs can be computed as follows: µg DFE = µg food folate + (1.7 x µg folic acid).</p> <p>UL: The UL applies to folic acid (synthetic)</p>							

Niacin							
AR, PRIs: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3759">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3759</a>							
UL: <a href="https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf">https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	NA	1.3 mg NE/MJ	1.6 mg NE/MJ	NA	900 mg/day nicotinamide
Adults	≥ 18 years	Both genders	NA	1.3 mg NE/MJ	1.6 mg NE/MJ	NA	10 mg/day nicotinic acid
<p>AR, PRIs: Values relate to niacin in the form of nicotinamide and nicotinic acid. Niacin can be synthesised in the human body from the indispensable amino acid tryptophan.</p> <p>NE: niacin equivalent (1 NE = 1 mg niacin = 60 mg dietary tryptophan)</p> <p>Niacin requirement is related to energy requirement and therefore expressed in mg NE/MJ. Values expressed in mg NE/day can be calculated based on the energy requirement of the group considered (EFSA NDA Panel, 2013).</p>							

Pantothenic acid							
AI: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3581">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3581</a>							
UL: <a href="https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf">https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	5 mg/day	NA	NA	NA	ND

Riboflavin							
AR, PRIs: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4919">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4919</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	NA	1.3 mg/day	1.6 mg/day	NA	ND
AR, PRIs: Values relate to riboflavin in the form of free riboflavin, flavin mononucleotide and flavin adenine dinucleotide							

Thiamin							
AR, PRIs: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4653">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4653</a>							
UL: <a href="https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf">https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf</a>							
	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	NA	0.072 mg/MJ	0.1 mg/MJ	NA	ND
AR, PRIs: Thiamin requirement is related to energy requirement and therefore expressed in mg/MJ. Values expressed in mg/day can be calculated based on the energy requirement of the group considered (EFSA NDA Panel, 2013).							

Vitamin A							
AR, PRIs: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4028">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4028</a>							
UL: <a href="https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf">https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf</a>							

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	NA	570 µg RE/day	750 µg RE/day	NA	3000 µg RE/day
Postmenopausal women	≥ 40 years	Female	NA	490 µg RE/day	650 µg RE/day	NA	ND

AR, PRIs: Values relate to vitamin A in the form of retinol, retinyl esters and provitamin A carotenoids.  
RE: retinol equivalent. Provitamin A carotenoids have a lower bioavailability than retinol. In order to take into account these differences, RE have been introduced and defined as 1 µg RE = 1 µg of retinol = 6 µg of β-carotene = 12 µg of other carotenoids with provitamin A activity.

UL: The UL applies to vitamin A as retinol or retinyl esters.  
No adequate data to derive a UL for β-carotene.

## Vitamin B6

AR, PRIs: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4485>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	NA	1.5 mg/day	1.7 mg/day	NA	25 mg/day
Adults	≥ 18 years	Female	NA	1.3 mg/day	1.6 mg/day	NA	25 mg/day

AR, PRIs: Values relate to vitamin B6 in the form of pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine and their phosphorylated forms

## Vitamin C

AR, PRIs: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3418>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	NA	90 mg/day	110 mg/day	NA	ND
Adults	≥ 18 years	Female	NA	80 mg/day	95 mg/day	NA	ND

## Vitamin D

AI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4547>

UL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2813>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	15 µg/day	NA	NA	NA	100 µg/day

AI: Values relate to vitamin D in the form of ergocalciferol (vitamin D2) and cholecalciferol (vitamin D3). The setting of the AI for vitamin D assumes minimal cutaneous vitamin D synthesis. In the presence of endogenous vitamin D synthesis, the requirement for dietary vitamin D is lower or may even be zero.

## Vitamin E as α-tocopherol

AI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4149>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	13 mg/day	NA	NA	NA	300 mg/day
Adults	≥ 18 years	Female	11 mg/day	NA	NA	NA	300 mg/day

## Vitamin K as phyloquinone

AI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4780>

UL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>

	Age	Gender	AI	AR	PRIs	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	70 µg/day	NA	NA	NA	ND

AI: Vitamin K naturally occurs in food as phyloquinone (vitamin K1) and menaquinones (vitamin K2). However, current evidence on menaquinones is insufficient, and the AI for vitamin K is based on phyloquinone only.

Tabla 2. Principales grupos de alimentos y raciones para mayores (SRBS-2011)

Grupo	Subgrupo	Ración (g/cc)	Ración (día)	Raciones (día)	Raciones (semana)	Raciones (quincena)
<b>Lácteos</b>	Leche	200-250	2	3-4	25	50
	Yogur	250	1			
	Queso	40-65	1			
<b>Pan Cereales Legumbres</b>	Pan	45-60	2-3	5-7	40-47	100
	Cereales	40-65	2-3			
	Leguminosas	50-70	< 1	< 1	3-4	
<b>Carnes Pescados Huevos</b>	Carne	100-150	< 1	2-3	5	10
	Pescado	100-150	> 1		7	14
	Huevo	40-60	< 1		4-5	9-10
<b>Verduras Hortalizas Patatas</b>	Verduras	150-200	1-2	3-4	25	50
	Hortalizas	150-200	1-2			
	Patatas	100-150	< 1	< 1	5	10
<b>Frutas</b>	Variada Consumo Estacional	100-150	Variadas	2-4	22	45
<b>Dulces</b>	Azúcar Pastelería	1	Ocasional	< 1	2	4
<b>Grasas Aceites</b>	Aceite	10-15	< 50-60 g	3-6	20-42	40-85(*)
	Mantequilla	7		< 1	1-2	< 3-4
	Mayonesa	15		< 1	1-2	< 3-4
<b>Agua Infusiones</b>	Agua Zumos Infusiones	200-250	8-10	8-10	55-70	110-140

(\*) Siempre que se utilice aceite de oliva.



Tabla 3. Registro dietético

Dietario de seguimiento			
	Alimentos	Cantidad	N.º raciones
Desayuno			
Sobredesayuno			
Comida			
Merienda			
Cena			

## FIGURAS DE ANEXO

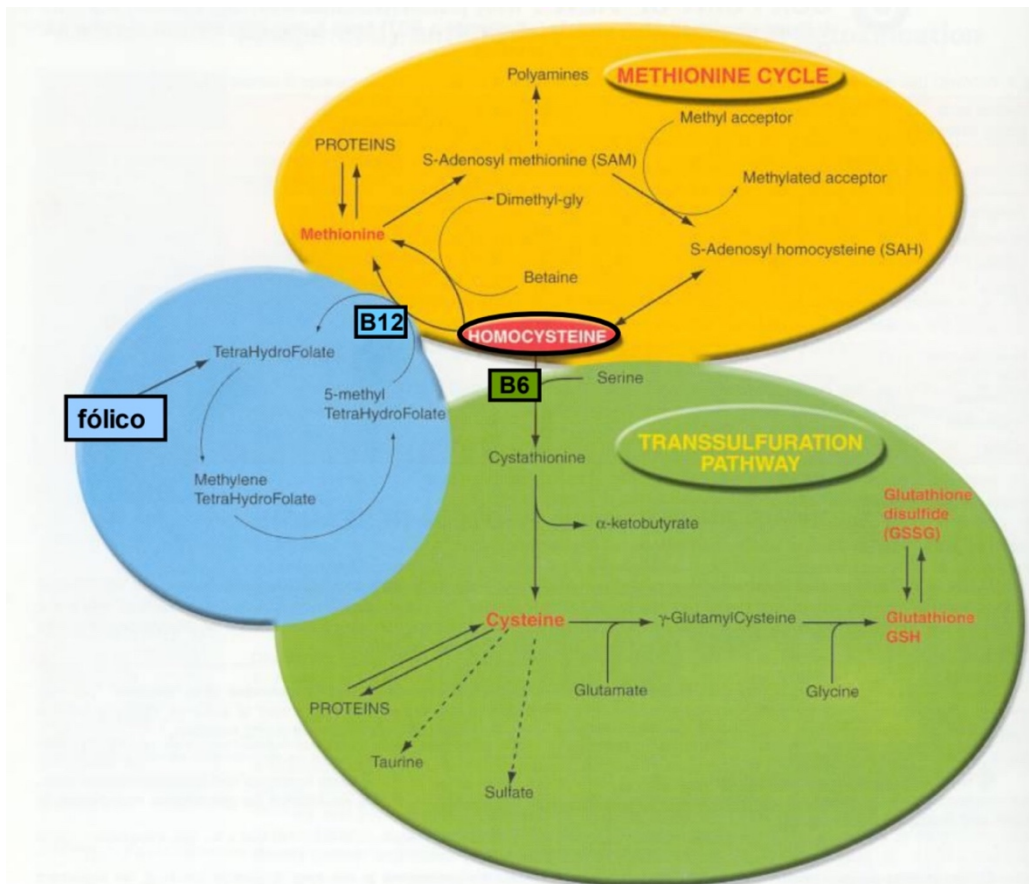


Figura 1. Metabolismo de la homocisteína

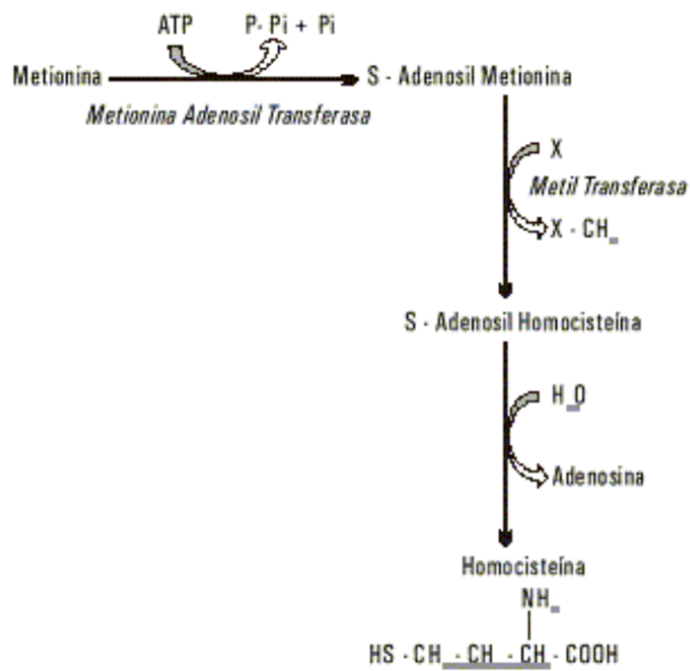


Figura 2. Formación de la homocisteína a partir de la metionina.

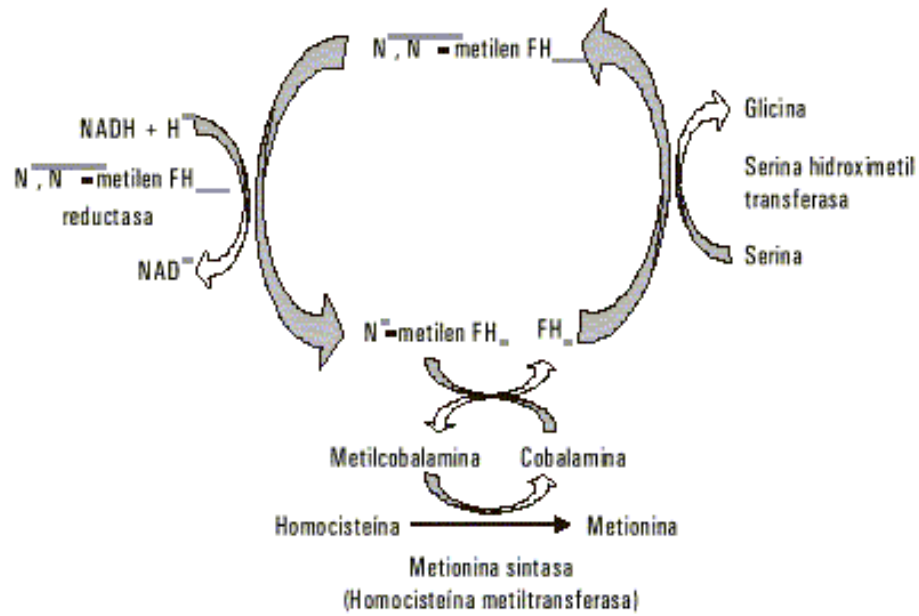


Figura 3. Recuperación de metionina por la vía de remetilación.

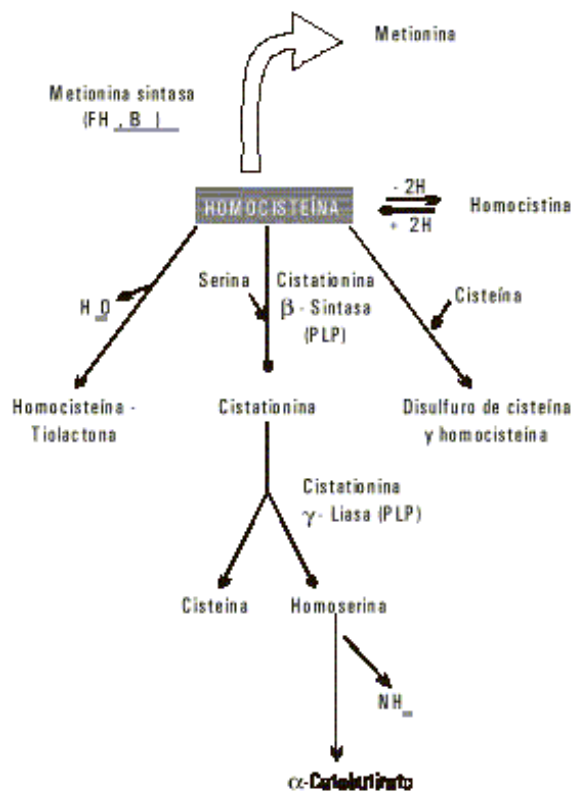


Figura 4. Obtención de homocisteína por la oxidación de 2 moléculas de homocisteína, mediante la formación de un puente disulfuro.



Pinto Fontanillo JA, Carvajal Anton A. Comunidad de Madrid. 2003.

Figura 5. Gráficas para una dieta equilibrada: pirámides



Figura 6. Gráficas para una dieta equilibrada: escala cromática